

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 4 月 12 日 (12.04.2001)

PCT

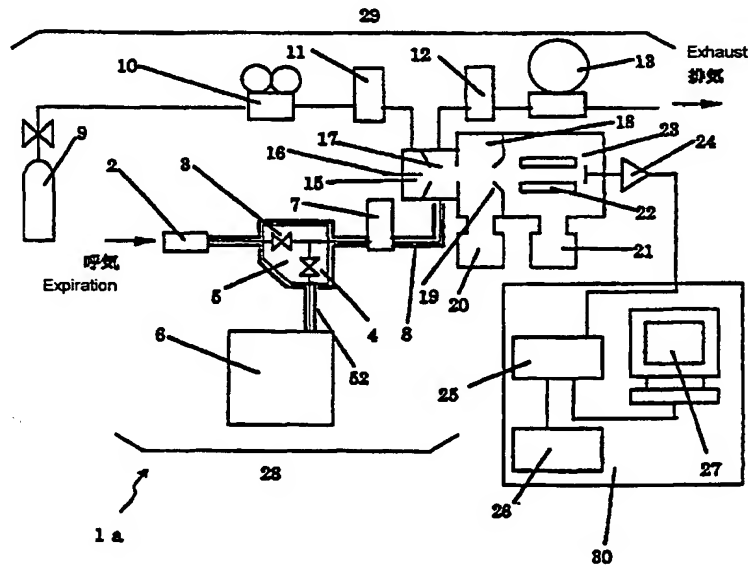
(10) 国際公開番号
WO 01/25785 A1

- (51) 国際特許分類⁷: G01N 33/497 (72) 発明者; および
(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06979 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石川 紘一 (ISHIKAWA, Kouichi) [JP/JP]; 〒178-0061 東京都練馬区大泉学園町五丁目28番14号 Tokyo (JP). 石井 敬基 (ISHII, Yukimoto) [JP/JP]; 〒123-0852 東京都足立区関原二丁目22番10号 Tokyo (JP). 浅井 聡 (ASAI, Satoshi) [JP/JP]; 〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1 日本大学医学部内 Tokyo (JP). 中野和男 (NAKANO, Kazuo) [JP/JP]; 〒185-0014 東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地 日立東京エレクトロニクス株式会社内 Tokyo (JP). 蓮見啓二 (HASUMI, Keiji) [JP/JP]; 〒400-0212 山梨県中巨摩郡白根町下今諏訪610-5 日立東京エレクトロニクス株式会社内 Yamanashi (JP).
(22) 国際出願日: 2000 年 10 月 6 日 (06.10.2000)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ: 特願平11/286335 1999 年 10 月 7 日 (07.10.1999) JP
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 学校法人 日本大学 (NIHON UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒102-8275 東京都千代田区九段南四丁目8-24 Tokyo (JP). 日立東京エレクトロニクス株式会社 (HITACHI TOKYO ELECTRONICS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒198-8532 東京都青梅市藤橋3丁目3番地の2 Tokyo (JP).
(74) 代理人: 川俣静子 (KAWAMATA, Shizuko); 〒162-0041 東京都新宿区早稲田鶴巻町519 石垣ビル2F Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR EXAMINING HEPATIC CIRRHOSIS USING EXPIRATION ANALYSIS DEVICE

(54) 発明の名称: 呼気分析装置を用いた肝硬変検査方法及び装置



(57) Abstract: A method of examining liver diseases comprising the steps of collecting expiration, quantifying isopropanol and/or cyanide compounds in the expiration, and analyzing the results; and an expiration analysis device for examining liver diseases, comprising an expiration collection unit for introducing expiration to be analyzed, an expiration analysis unit for quantifying isopropanol and/or cyanide compounds in the expiration, and a data processing unit for analyzing the analysis results obtained in the expiration analysis unit. The method of examining liver diseases is simple and high in accuracy and can be conducted without giving pains to examinees and without requiring a technician having a special technique, and the expiration analysis device used for the method is provided.

[続葉有]



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、呼気を採取し、該呼気中のイソプロパノール及び／またはシアン化合物の定量を行い、その結果を解析することを含む肝臓疾患の検査方法、並びに分析する呼気を導入するための呼気採取部、該呼気中のイソプロパノール及び／またはシアン化合物を定量する呼気分析部、及び該呼気分析部で得られた分析結果を解析するデータ処理部を含む、肝臓疾患検査用呼気分析装置に関する。本発明により、被験者に苦痛を与えることなく、しかも特別な技術を有する技術者を要することなく行うことができ、簡便で精度が高い肝臓疾患検査方法及びそれに使用するための呼気分析装置が提供される。

明細書

呼気分析装置を用いた肝硬変検査方法及び装置

技術分野

本発明は肝臓疾患の検査方法及び該検査方法に使用するための呼気分析装置に関する。

背景技術

肝臓疾患の診断は、医師による臨床所見、肝生検、腹腔鏡検査、肝スキャンニング、超音波検査、CTスキャンニング、X線検査等により行われている。しかしながら、これらの方法は、医師や、専門技師等による特殊な技術や、高価な装置を必要とするため、一般の健康診断等において肝臓疾患を検査する目的には適さない。このため、健康診断等においては、血液、尿を採取し、血中、尿中の代謝物を分析することにより、肝臓疾患の検査を行っている。

そのような肝臓疾患の検査法としては、血清ビリルビン、ZTT、TTT、ALP、CHE、GOT、GPT、 γ -GTP、LDH、LAP、血清総タンパク、A/G比、尿ビリルビン、尿ウロビリノーゲン等の測定がある。そして、このような検査で肝臓疾患の疑いがあると判定された場合、医療機関において上記のような診断や検査を受けることになる。

一方、近年においては、呼気中の代謝物を測定して各種疾患を検査する方法が提案されている。そのような方法は、例えば（三井泰裕、“呼気中極微量成分検出システム”、S14-5昭和62年電気学会全国大会予稿集(1987)）等に記載されている。

しかしながら、上記のように血中、尿中の代謝物測定による肝臓疾患の検査は、検査時から結果が出るまでに時間がかかる。従って、医療機関における患者の状態モニターや、緊急入院の際の検査には適さない場合がある。また、採血については一定の資格を有する者しか行うことができず、しかも患者に苦痛を与えるため、特に重病患者や小児患者には負担が大きい。さらに、上記血中、尿中の

代謝物の測定データは、必ずしも肝臓疾患に特異的なものではない。従って、できるだけ正確な判定を行うためには、できるだけ多くの測定データを出し、これらを組み合わせることが重要である。また、現在のところ、上記呼気分析方法を肝臓疾患の検査において実施するための具体的手段についての開示はない。

従って、本発明の目的は、迅速な判定が可能であり、被験者の苦痛が少なく、しかも正確な判定に寄与しうる肝臓疾患の検査方法、並びに該方法に使用される装置を提供することにある。

発明の開示

上記目的を達成するために、本発明の発明者らは、被験者に与える苦痛が殆どない呼気分析に着目し、呼気中の成分と肝臓疾患との関係につき、鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

(1) 即ち、本発明は、呼気を採取し、該呼気中のイソプロパノール及び／またはシアン化合物の定量を行い、その結果を解析することを含む肝臓疾患の検査方法に関する。

(2) また、本発明は、肝硬変の検査のための上記方法に関する。

さらに、本発明は、下記の肝臓疾患検査用呼気分析装置に関する。

(3) 分析する呼気を導入するための呼気採取部、該呼気中のイソプロパノール及び／またはシアン化合物を定量する呼気分析部、及び該呼気分析部で得られた分析結果を解析するデータ処理部を含む、肝臓疾患検査用呼気分析装置。

(4) 前記呼気採取部が、呼気採取手段と呼気移送手段からなる(3)記載の呼気分析装置。

(5) 前記呼気採取手段がマウスピースまたはマスクである(4)記載の呼気分析装置。

(6) 前記呼気採取手段が、呼気収容容器を連結するための連結口である(4)記載の呼気分析装置。

(7) 前記呼気移送手段が、前記呼気採取手段と前記呼気分析部とを呼気流通可能に接続する導管を含む(4)～(6)のいずれかに記載の呼気分析装置。

(8) 前記呼気移送手段が、さらに、呼気を前記呼気分析部に送るポンプ手段

を含む（７）記載の呼気分析装置。

（９）前記呼気採取手段が、マウスピースまたはマスクと、前記呼気収容容器を連結するための連結口の両方を含み、場合に応じて選択されるその一方のみを前記呼気分析部と流通可能とする切換可能なバルブ手段を前記導管に設けたことを特徴とする（７）または（８）記載の呼気分析装置。

（１０）前記呼気分析部が質量分析計を含む（３）～（９）記載の呼気分析装置。

（１１）肝硬変の検査に使用される（３）～（１０）記載の呼気分析装置。
さらに、本発明は、呼気中のシアン化合物の定量をその分解生成物であるHCNの定量により行うことを特徴とする前記方法及び装置をも提供する。

図面の簡単な説明

図１は、本発明の一の実施例の呼気分析装置を示す概略図である。

図２は、肝硬変と、イソプロパノール及びシアン化合物の定量値との関係を示すグラフである。

図３は、本発明の他の実施例の呼気分析装置を示す概略図である。

図４は、本発明の他の実施例の呼気分析装置を示す概略図である。

図５は、本発明の他の実施例の呼気分析装置を示す概略図である。

発明を実施するための最良の形態

１．検査方法

本発明の方法により検査され得る肝臓疾患の例としては、急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎、脂肪肝、肝硬変が挙げられる。特に、本発明の方法は肝硬変の検査に適している。

より正確な判定を可能とするには、イソプロパノール及びシアン化合物の両方を定量するのが好ましいが、いずれか一方を定量してもよい。

シアン化合物の例としては、アセトニトリルが挙げられる。

呼気は、装置に直接導入し、即時に定量分析を行っても良く、また、一旦容器に採取し、一定時間経過後に、定量分析のための装置に導入して、定量分析を行

ってもよい。

また、定量分析方法によっては、定量分析前に、採取した呼気に、濃縮、溶液への吸収、吸着、凝結、フィルターによる不純物や水分の除去、ガスクロマトグラフィーによる分離等の前処理を行っても良い。

イソプロパノール及び／またはシアン化合物の定量は、該化合物を定量し得る任意の手段により行い得る。例えば、質量分析法、発光分析法、蛍光分析法、ガスクロマトグラフィー（気-固クロマトグラフィー、気-液クロマトグラフィー）、液体クロマトグラフィー、検知管法、半導体センサーによる方法、IR分析（FT-IR等）等により行うことができる。質量分析法としては、電子イオン化質量分析法、化学イオン化質量分析法、大気圧イオン化質量分析法、二次イオン質量分析法、高速原子衝撃イオン化質量分析法、サーモスプレーイオン化質量分析法、エレクトロスプレーイオン化質量分析法、レーザー脱離イオン化質量分析法等が挙げられる。分析機器としては、例えば磁場単収束型、電場磁場二重収束型、四重極型、三次元四重極型、TOF型、ICR型のものを用いる。また、GC-MS装置、MS-MS装置、LC-MS装置等も使用しうる。

イソプロパノール及びシアン化合物は、分析方法によってはその分解生成物または反応生成物として検出され、定量され得る。例えば、シアン化合物は、分解生成物としてのHCN等として定量され得る。また、イソプロパノールは、分解生成物または反応生成物としての $\text{CH}_3\text{C}^+\text{HCH}_3$ 、 $\text{CH}_3\text{C}^+\text{HOH}$ 、 $(\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3)_2 \cdot \text{H}_2$ 等として定量され得る。従って、本明細書を通して、「イソプロパノール及び／またはシアン化合物の定量」は、これらの分解生成物及び反応生成物の定量により間接的にイソプロパノール及び／またはシアン化合物を定量することをも含む。

本発明において、「解析」とは、イソプロパノール及び／またはシアン化合物の定量分析データにより、肝臓疾患に罹患している可能性を判定することをいう。

判定は、例えば、ピーク面積、イオン強度等の定量分析データを濃度に換算し、該濃度が一定の値未満の場合は、肝臓疾患に罹患している可能性がないと判断し、一定の値以上の場合は罹患の可能性があると判断することにより行うことができる。この場合、判定の基準となる値（以下、臨界値という）は、予め例えば各々

6名以上の肝臓病疾患患者と健常者の呼気中のイソプロパノール及び／またはシアン化合物濃度を測定することにより求めることができる。

臨界値は、イソプロパノールの濃度について、例えば、0.15 ppm～10 ppmの間で設定することができ、好ましくは0.15 ppm～1 ppmの間で設定することができる。また、シアン化水素の濃度について、例えば、0.3 ppm～10 ppmの間で設定することができ、好ましくは0.5 ppm～2 ppmの間で設定することができる。

定量分析データから濃度への換算は、検量線法等の慣用方法により行い得る。

判定はコンピュータによる自動解析で行うのが好ましいが、換算された濃度に基づき検査を行う者が判定することもできる。

また、判定は、定量分析データを濃度に換算することなく、予め調べた肝臓疾患とイソプロパノール及び／またはシアン化合物の定量分析データ（ピーク面積、イオン強度等）との関係に基づいて行ってもよい。さらに、例えば各々6名以上の肝臓病疾患の患者と健常者の呼気中のイソプロパノール及び／またはシアン化合物の定量分析データを予めデータ処理装置にインプットしておき、被験者の呼気中のデータが肝臓病疾患の患者と健常者のいずれのデータに近いかを自動解析することにより判定を行うこともできる。

なお、上記の説明においては、被験者を肝臓疾患に罹患している可能性がない群と、罹患の可能性のある群とに類別して判定しているが、罹患の可能性、疾患の程度等により段階的に分けた3以上の群に類別することもできる。

また、解析は、年齢、性別、既往症、他の検査によるファクター等の他のデータを合わせて用いて行うこともできる。他の検査によるファクターは、例えば、血清ビリルビン、ZTT、TTT、ALP、CHE、GOT、GPT、 γ -GTP、LDH、LAP、血清総タンパク、A/G比、尿ビリルビン、尿ウロビリノーゲンのデータであり得る。例えば、上記ファクターの一またはそれ以上のデータを、肝臓疾患の判定用に予めプログラムされたデータ処理装置にインプットし、そのデータとイソプロパノール及び／またはシアン化合物の定量分析のデータを合わせて自動的に解析することができる。

なお、上記判定方法は限定的なものではない。また、臨界値も、類別すべき群、

上記他の検査によるファクター等の要素、また目的とする肝臓疾患スクリーニングの精度等に応じて、適宜選択することができる。本発明により、呼気中のイソプロパノール及びシアン化合物の濃度が、健常者と肝臓病患者とで有意に異なることが見出されたため、例えば各々6名程度の健常者と肝臓病患者の呼気中イソプロパノール及びシアン化合物の定量分析データを収集することにより、実際に行われる検査に応じた判定方法を採用することができる。

2. 呼気分析装置

本発明の装置において、呼気採取部は、分析のための呼気を採取し、装置内に導入し、呼気分析装置へと導くための部分であり、好ましくは、呼気を採取するための呼気採取手段と、採取した呼気を呼気分析装置に移送する呼気移送手段からなる。

呼気採取手段は、例えば直接呼気を採取するためのマウスピース、口または鼻と口の両方を覆う形状のマスク等の呼気吹き込み口、または呼気収容容器を連結するための連結口等であり得る。

呼気を直接装置に導入して検査を行う場合は、上記呼気吹き込み口が使用され、呼気収容容器に採取し、一定時間経過後に、該容器中の呼気を定量のための装置に導入して検査する場合には、上記連結口が使用される。

呼気収容容器は、分析のための呼気を一旦収容しておくための容器であり、例えば真空ビンのようなガラス容器、軟質塩化ビニル製、四フッ化ビニル製、四フッ化エチレン製、ポリエチレンフタレート製の合成樹脂製呼気捕集バッグ等であり得る。

前記マウスピース及びマスクは、呼気を外に漏らすことなく効率的に採取しうる構造を取ることができる。さらに、呼気吹き込み後、呼気が外気に漏れるのを防ぐための手段、例えば弁を設けるのが好ましい。

呼気移送手段は、例えば、前記呼気採取手段と前記呼気分析部とを呼気流通可能に接続する導管、該導管に設けられるバルブ、呼気を強制的に前記呼気分析部に送るか、あるいは引き込むポンプ等を含み得る。

呼気中の分析対象物質の導管への吸着を抑えるために、導管の内面は電界研磨されているのが好ましい。さらに、本発明の装置は、同目的のために、呼気採取

部、特に導管及びバルブを一定温度に加熱し得る加熱手段を備える。

さらに、呼気移送手段は、呼気量コントロール機構を含んでいてもよく、採取した呼気の一定量を呼気分析部に送る構造とするのが好ましい。

また、呼気採取部において、呼気に、濃縮、溶液への吸収、吸着、凝結、フィルターによる不純物や水分の除去、ガスクロマトグラフィーによる分離等の前処理を行うための前処理手段を設けてもよい。

本発明において、呼気分析部は、呼気中のイソプロパノール及び／またはシアン化合物を定量する領域であり、該物質を定量し得る定量分析機器を含む。

該定量分析機器の具体例としては、質量分析計、発光分析計、蛍光分析計、ガスクロマトグラフ装置（気－固クロマトグラフ装置、気－液クロマトグラフ装置）、液体クロマトグラフ装置、検知管、半導体センサー、I R分析計（例えばF T－I R）、イオン電極濃度測定装置、光電光度計及び比色計等が挙げられる。質量分析計としては、特に、電子イオン化質量分析計、化学イオン化質量分析計、大気圧イオン化質量分析計、二次イオン質量分析計、高速原子衝撃イオン化質量分析計、サーモスプレーイオン化質量分析計、エレクトロスプレーイオン化質量分析計、レーザー脱離イオン化質量分析計等が挙げられる。イオンの分離方式は、例えば磁場単収束型、電場磁場二重収束型、四重極型、三次元四重極型、T O F型、I C R型であり得る。また、G C－M S装置、M S－M S装置、L C－M S装置等も使用しうる。

本発明において、「データ処理部」は、呼気分析部で得られた分析結果を受け、これを解析し、所望によりイソプロパノール及び／またはシアン化合物の濃度の換算、肝臓疾患罹患の可能性の判定、即ち、上記検査方法の項目で詳述した肝臓疾患に関する判定、及び／またはそれらの結果の表示等を行う領域である。

前述のように、データ処理部において判定までの全てのデータ処理をコンピュータープログラムにより自動的に行っても、データ処理部ではイソプロパノール及び／またはシアン化合物の濃度換算と濃度表示のみを行い、判定は検査者が行ってもよい。

データ処理部は、予め測定した複数の肝臓疾患患者の呼気中のイソプロパノールとシアン化合物の定量値及び、健常者の呼気中のイソプロパノールとシアン化

化合物の定量値からなるデータベースを備え、前記測定値と該データベースを比較して、肝臓疾患を検査する構成であってもよい。

なお、本発明の装置は、主に健康診断等において、肝臓疾患のスクリーニングの目的で使用され得るが、医療機関において、診断の補助に用いることもできる。また、分析結果を通信回線等を用いて送信することにより、無医村等の遠隔地と都市部の病院の医師とをつなぎ、長期療養者の病状のモニター、遠隔治療のための検査等を可能にすることもできる。

実施例

本発明は、以下の実施例においてさらに説明される。これらの実施例は、例示であって、本発明を限定するものではない。当該技術分野の技術者は、本発明の記載及び当該分野で知られている情報により様々な改良及び修正を行い得る。なお、実施例を説明するための全図において、同一機能を有するものは同一記号を付け、その繰り返しの説明は省略する。

実施例 1

本実施例の呼気分析装置の概略構成図を図 1 に示す。

図 1 に示すとおり、本実施例の呼気分析装置 1 a を用いた肝硬変検査装置は、呼気採取部 2 8、呼気分析部 2 9 及びデータ処理部 3 0 より構成されている。前記呼気採取部 2 8 は、マウスピース 2 と呼気捕集バック 6 が導管 5 2 により 2 連 3 方構造バルブ本体 5 に接続されており、前記バルブ本体 5 に内蔵された呼気切換バルブ 3 及び 4 により、マウスピースから直接呼気を導入する場合と呼気捕集バック 6 に一旦呼気を捕集して間接的に呼気を導入する場合とを切り替えて使用する構造になっている。前記バルブ本体 5 は流量コントローラ 7 を経由し呼気分析部 2 9 の呼気ガス導入口に接続されており、直接あるいは間接的に導入された呼気を一定流量に制御し、呼気分析部 2 9 に導入する。

また、呼気採取部 2 8 を構成する導管として、内面を電界研磨された導管を使用し、さらにヒータ 8 により導管及びバルブ本体 5 を一定温度に加熱することにより呼気中の分析対象物質の導管への吸着を抑えている。

前記呼気分析部 2 9 の分析計には極微量分析が可能な大気圧イオン化質量分析

計 (Atomospheric Pressure Ionization Mass Spectrometry、以下、APIMSと略す) を使用しており、呼気中の分析対象物質を超高感度で分析することを可能にしている。前記 APIMSの第一イオン化室 15 には一次イオン生成ガスとしての $\text{Ar} + \text{H}_2$ (1%) 混合ガス 9 のボンベが減圧弁 10 と流量コントローラ 11 を介して接続されており、放電針 16 に印加された高圧によるコロナ放電により 1 次イオンを生成する。また、第二イオン化室 17 には、呼気採取部 28 と、圧力コントローラ 12 を介してダイヤフラムポンプ 13 とが接続されており、前記第二イオン化室 17 内圧力を 0.85 Pa に保ち、呼気採取部 28 からの呼気ガスを吸い込む構造とすると共に、前記第一イオン化室 15 で生成した一次イオンと呼気中の分析対象物質の中性分子を衝突させた結果、イオン-分子反応を行わせ分析対象物質のイオン化を行う。差動排気部 18 は、真空排気系 20 により低真空に保たれており、第 2 イオン化室 17 と呼気分析部 23 とをつなぐ領域である。前記呼気分析部 23 は真空排気系 21 により高真空に保たれており、内部に四重極質量分析計 22 を配し、スリット 19 の細口を通して呼気分析部 23 に導入されたイオンを質量分離し、電気信号に変換する領域である。信号増幅器 24 は呼気分析部 23 に接続されており、呼気分析部 23 で変換された電気信号を増幅し、データ処理部 30 に送信する。

前記データ処理部 30 はコンピュータ 25 とデータベース 26、及び表示部 27 より構成されており、呼気中の分析対象物質であるイソプロパノール及びシアン化合物の両方あるいは、少なくともどちらか一方の濃度を、信号増幅器 24 から送信された信号から計算し、予め肝硬変患者グループと健常者グループ (健康診断で、正常だと認められた者) の呼気中のイソプロパノール及びシアン化合物濃度により作成されたデータベース 26 と比較して、どちらのグループの濃度に近いか判定することにより、肝硬変であるか正常かを判定し、表示部 27 に表示する。

本実施例の動作について説明する。呼気を直接導入する場合には、マウスピース 2 より導入し、この時の呼気切換バルブ 3 は開に、また呼気切換バルブ 4 は閉に設定される。また、呼気を間接的に導入する場合には、一度呼気捕集バック 6 に捕集し、その後呼気捕集バック 6 をバルブ本体 5 に接続して、呼気切換バルブ

3は閉に、また呼気切換バルブ4は開に設定し導入する。導入された呼気は流量コントローラ7で流量制御され、APIMSの第二イオン化室17に導入される。一方、一次イオン生成ガスである $\text{Ar}+\text{H}_2$ (1%) 混合ガス9は、減圧弁10で、一定圧力に制御され、流量コントローラ11で流量制御されてAPIMSの第一イオン化室15に導入される。導入された $\text{Ar}+\text{H}_2$ (1%) 混合ガス9は放電針16に印加された高電圧によりコロナ放電を生じ、その結果一次イオンを生成する。生成された一次イオンは、第二次イオン化室17に導入され、呼気採取部28より導入された呼気と混合される。混合された結果、呼気は一次イオンと衝突してイオン-分子反応を生じ、呼気中の分析目的物質がイオン化される。イオン化された分析目的物質は、差動排気部18を通り、呼気分析部23に導入され四重極質量分析計22により質量分離された後に電気信号に変換されて出力される。変換された電気信号は、信号増幅器24により増幅された後に、データ処理部30に導入される。導入された信号のうち、特に、分析対象物質であるイソプロパノール及びシアン化合物の両方あるいは、少なくともどちらか一方の濃度を、送信された信号から計算し、予め肝硬変患者グループと健常者グループ（健康診断で、正常と認められた者）の呼気中のイソプロパノール及びシアン化合物濃度により作成されたデータベース26と比較して、どちらかのグループの濃度に近いかを判定することにより、肝硬変の検査を実行する。

図1の装置を用いて、健常者20名及び肝硬変患者20名の呼気を分析した。質量分析の結果を図2に示す。図2(A)には、シアン化合物に対しての肝硬変患者と健常者の濃度比較を示す。図2(B)には、イソプロパノールに対しての肝硬変患者と健常者の濃度比較を示す。図より、シアン化合物とイソプロパノールの濃度は、肝硬変患者グループと健常者グループ間で、4～10倍の違いがあることが明らかである。このように本実施例によれば、呼気中のシアン化合物とイソプロパノールをAPIMSを使用した呼気分析装置を用いて分析することにより、簡便な肝硬変検査を行い得る。

実施例2

本実施例の呼気分析装置1bの概略構成図を図3に示す。本実施例において、呼気分析部には、イオントラップ式質量分析計34を使用している。イオントラ

アップ式質量分析計 3 4 は APIMS と同様に微量分析が可能な分析計であるため、呼気中の分析対象物質を高感度で分析することを可能にしている。前記イオントラップ式質量分析計 3 4 は、イオン化部 3 1 と高真空部 3 2 により構成されている。前記イオン化部 3 1 には放電等によるイオン化手段があり、呼気採取部 2 8 より導入された呼気をイオン化する働きがある。前記高真空部 3 2 は、真空排気系 3 6 により高真空に保たれた領域であり、内部にイオントラップ電極 3 3 及び検出器 3 5 を配し、イオン化部 3 1 で生成されたイオンをトラップ濃縮し、検出器 3 5 で検出した後、電気信号に変換して送信する。

このように、本実施例によれば、呼気中のシアン化合物とイソプロパノールを前記イオントラップ式質量分析計 3 4 を使用した呼気分析装置を用いて分析することにより、簡便な肝硬変検査が可能になる。

実施例 3

本実施例の呼気分析装置 1 c の概略構成図を図 4 に示す。本実施例において、呼気分析部にはガスクロマトグラフ質量分析計 4 2 を使用している。ガスクロマトグラフ質量分析計 4 2 は定性分析と定量分析を両方同時にできる特徴を持っているため、予めピークの同定を行うことなく呼気分析を行うことができる。ガスクロマトグラフ質量分析計 4 2 は、キャリアガス導入部、カラム 3 7、インターフェース 3 8、及び質量分析計 3 9 より構成されている。前記キャリアガス導入部は、キャリアガスポンプ 4 3 が減圧弁 4 4 と流量コントローラ 4 5 を介してカラム 3 7 と接続された構成を有し、一定圧力、一定流量のキャリアガスをカラム 3 7 に供給する。前記カラム 3 7 は物質の化学吸着性の違いにより物質分離をする領域である。前記インターフェース 3 8 は、前記カラム 3 7 と前記質量分析計 3 9 を接続させ、ガス流量、測定タイミング等を制御する。前記質量分析計 3 9 は真空排気系 4 0 により高真空に保たれており、質量分離したイオンを検出器 4 1 により検出し電気信号に変換した後に送信する。

本実施例の動作を説明する。減圧弁 4 4 で一定圧力に保たれ、流量コントローラ 4 5 により一定流量に保たれたキャリアガスは、呼気採取部 2 8 により導入された呼気と共に、カラム 3 7 に導入される。導入された呼気中の分析対象物質は、物質の特性により分離された後に、インターフェース 3 8 を通って質量分析計 3 9

に導入される。質量分析計 39 では、イオン化され質量分離された後に信号検出器 41 で検出され電気信号に変換された後に送信される。このように本実施例によれば、呼気中のシアン化合物とイソプロパノールを前記ガスクロマトグラフ質量分析計 42 を使用した呼気分析装置を用いて分析することにより、簡便な肝硬変検査が可能になる。

産業上の利用可能性

本発明の肝臓疾患の検査方法及び呼気分析装置によると、肝臓疾患の検査を、被験者に苦痛を与えることなく、しかも特別な技術を有する技術者を要することなく行うことができ、しかも結果を即時に得ることができる。

また、他の検査結果と組み合わせることにより、さらに正確な肝臓疾患の判定が可能になる。

従って、本発明の方法及び装置により、病院などの医療機関だけでなく、健康診断センターや保健所においても、簡便で精度が高く、しかも迅速な肝臓疾患検査を行うことが可能になる。さらに、本発明の装置は、遠隔地の自宅療養者のモニター等、遠隔治療の可能性をも提供する。

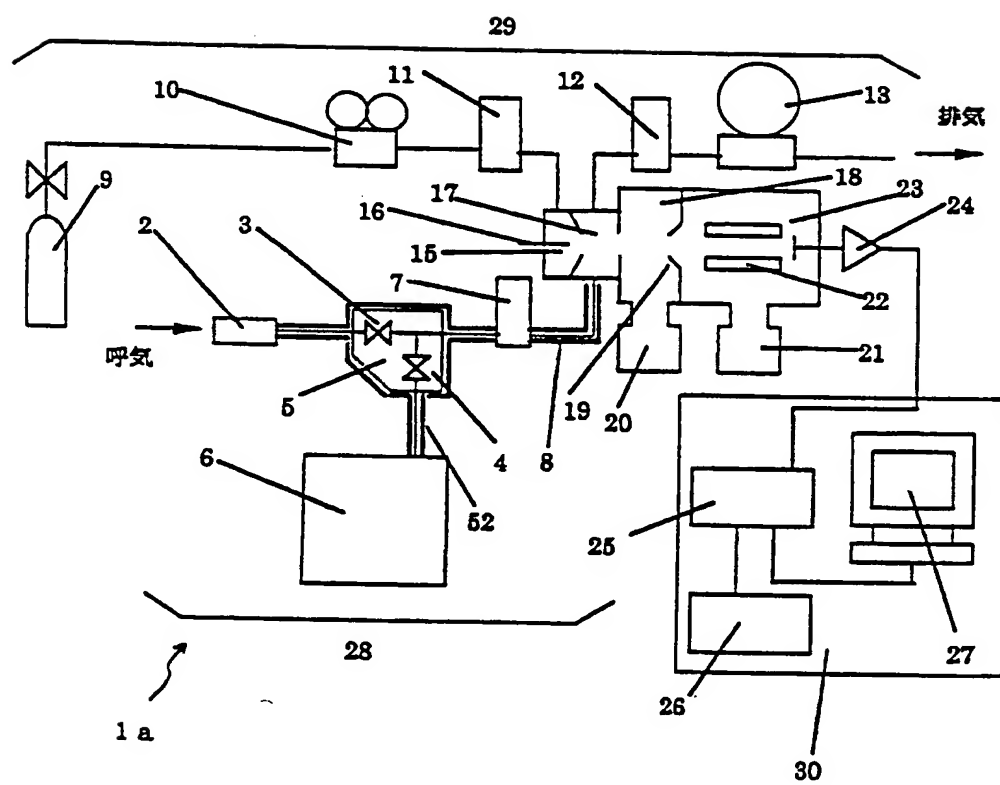
請 求 の 範 囲

1. 呼気を採取し、該呼気中のイソプロパノール及び／またはシアン化合物の定量を行い、その結果を解析することを含む肝臓疾患の検査方法。
2. 肝硬変の検査のための請求の範囲第1項に記載の肝臓疾患の検査方法。
3. 分析する呼気を導入するための呼気採取部、該呼気中のイソプロパノール及び／またはシアン化合物を定量する呼気分析部、及び該呼気分析部で得られた分析結果を解析するデータ処理部を含む、肝臓疾患検査用呼気分析装置。
4. 前記呼気採取部が、呼気採取手段と呼気移送手段からなる請求の範囲第3項に記載の呼気分析装置。
5. 前記呼気採取手段がマウスピース又はマスクである請求の範囲第4項に記載の呼気分析装置。
6. 前記呼気採取手段が、呼気収容容器を連結するための連結口である請求の範囲第4項に記載の呼気分析装置。
7. 前記呼気移送手段が、前記呼気採取手段と前記呼気分析部とを呼気流通可能に接続する導管を含む請求の範囲第4項に記載の呼気分析装置。
8. 前記呼気移送手段が、さらに、呼気を前記呼気分析部に送るポンプ手段を含む請求の範囲第7項に記載の呼気分析装置。
9. 前記呼気移送手段が、マウスピースまたはマスクと、呼気収容容器を連結するための連結口の両方を含み、場合に応じて選択されるその一方のみを前記呼気分析部と流通可能とする切換可能なバルブ手段を前記導管に設けたことを特徴とする請求の範囲第7項に記載の呼気分析装置。
10. 前記呼気分析部が質量分析計である請求の範囲第3項に記載の呼気分析装置。
11. 前記呼気分析部が質量分析計を含む請求の範囲第4項に記載の呼気分析装置。
12. 前記呼気分析部が質量分析計を含む請求の範囲第7項に記載の呼気分析装置。
13. 前記呼気分析部が質量分析計を含む請求の範囲第9項に記載の呼気分析装置。

置。

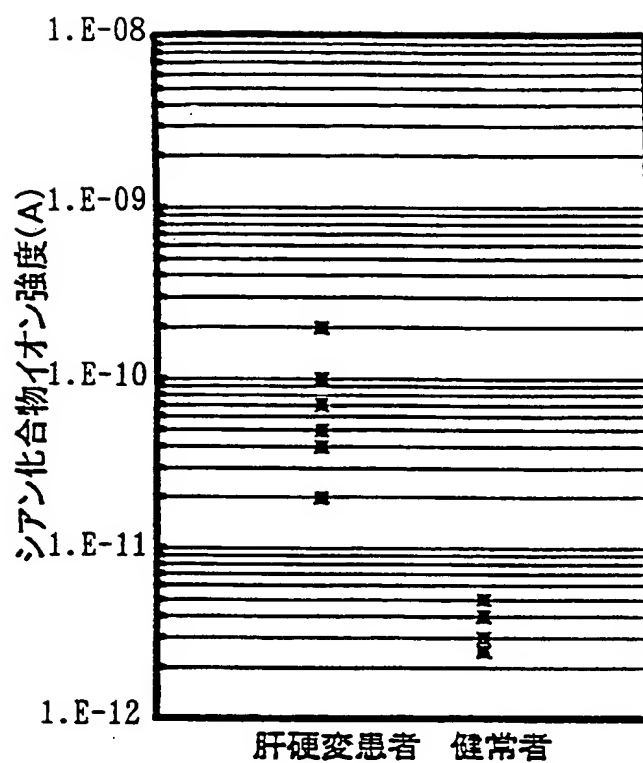
14. 肝硬変の検査に使用される請求の範囲第3項に記載の呼気分析装置。
15. 肝硬変の検査に使用される請求の範囲第4項に記載の呼気分析装置。
16. 肝硬変の検査に使用される請求の範囲第7項に記載の呼気分析装置。
17. 肝硬変の検査に使用される請求の範囲第9項に記載の呼気分析装置。
18. 肝硬変の検査に使用される請求の範囲第10項に記載の呼気分析装置。
19. 肝硬変の検査に使用される請求の範囲第11項に記載の呼気分析装置。
20. 肝硬変の検査に使用される請求の範囲第13項に記載の呼気分析装置。

図 1

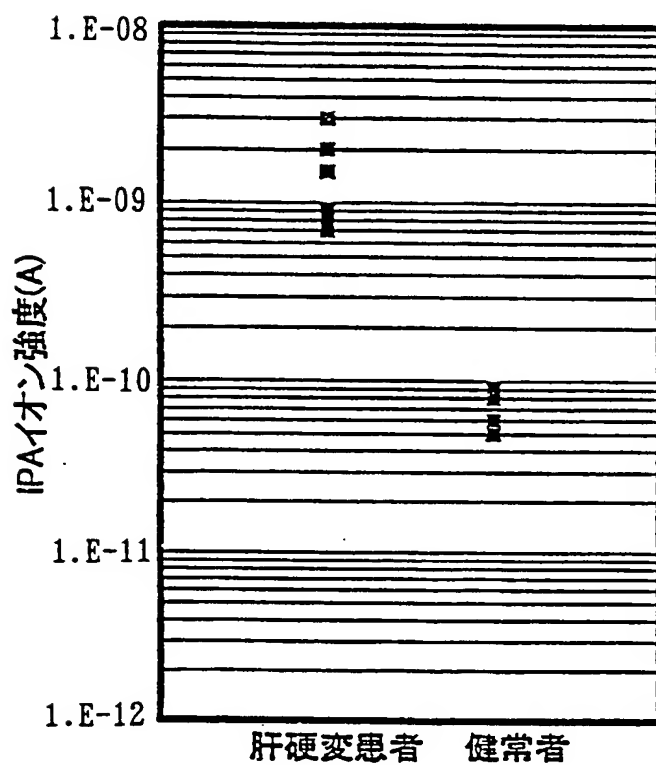


This Page Blank (uspto)

図 2

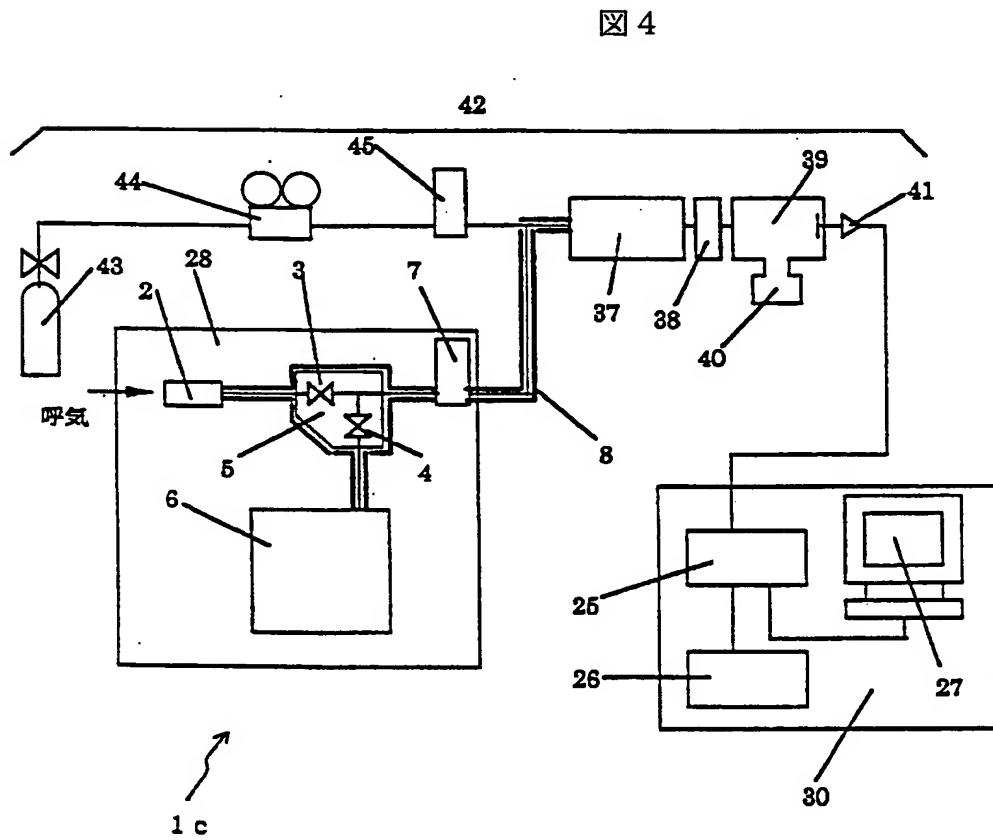
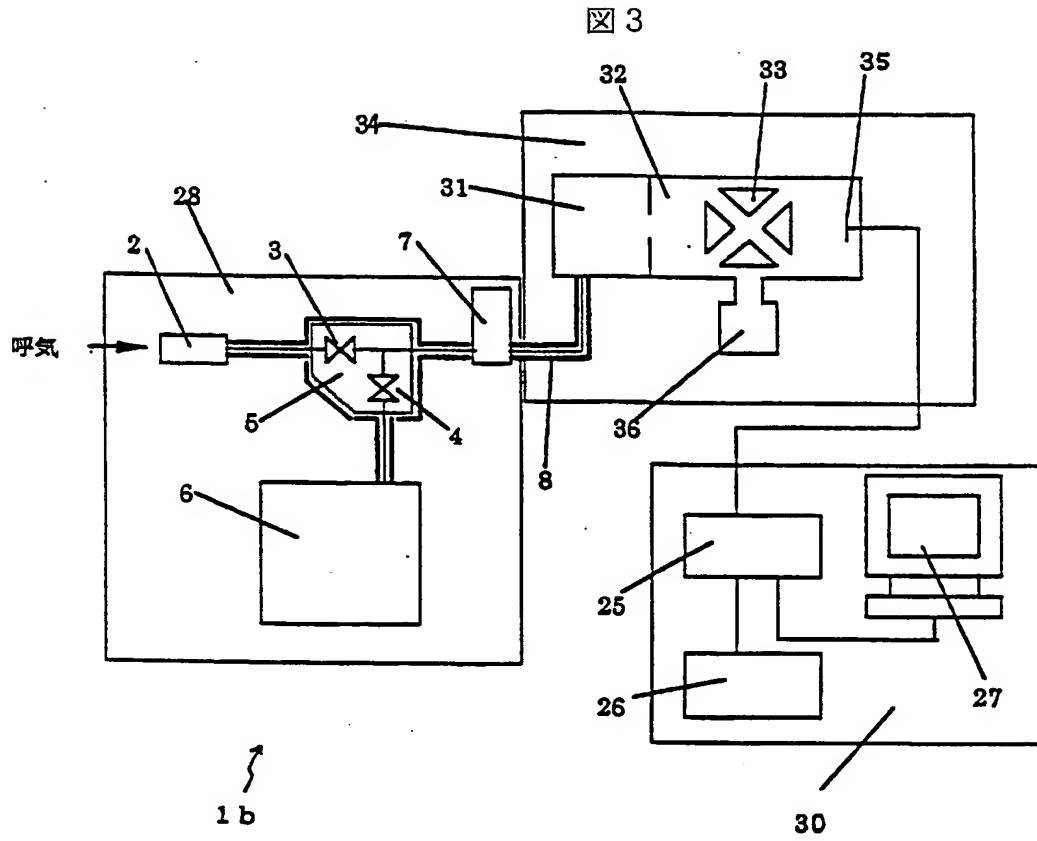


(A)



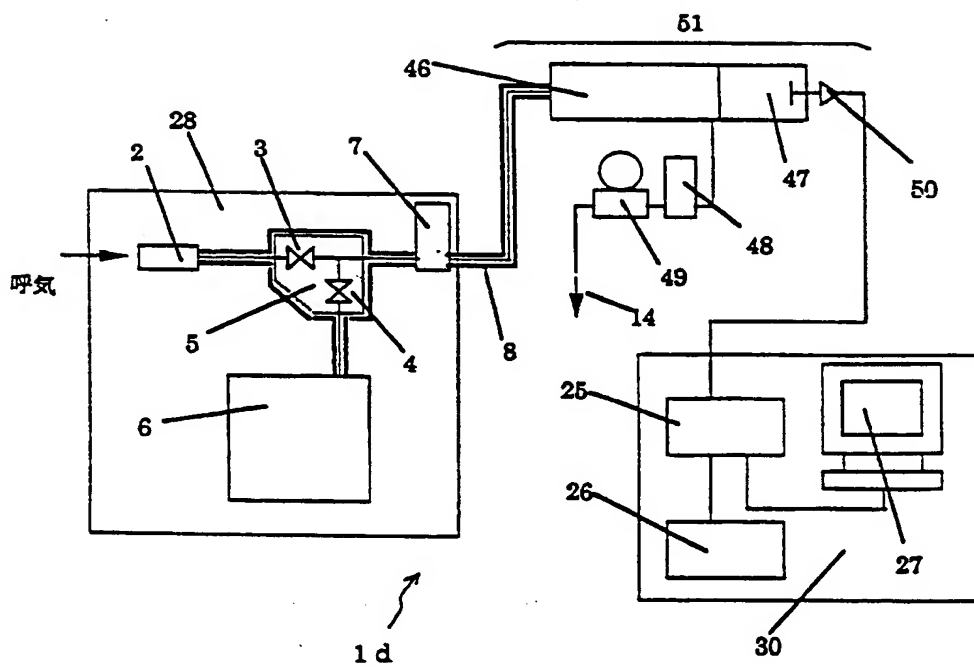
(B)

This Page Blank (uspto)



This Page Blank (uspto)

図 5



This Page Blank (uspto)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06979

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ G01N33/497

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ G01N33/497

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 Jitsuyo Shinan Koho 1922-1995 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2000
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2000 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 JICST

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | JP, 10-62414, A (SUZUKI MOTOR CORPORATION), 06 March, 1998 (06.03.98) (Family: none) | 1-20 |
| A | JP, 9-89863, A (SUZUKI MOTOR CORPORATION), 04 April, 1997 (04.04.97) (Family: none) | 1-20 |
| A | Akio Sakamoto et al., "Study of Liver Function Tests Using Various Stable Isotope Labelled Compounds in Liver Cirrhosis", J. Labelled Cpd. Radiopharm., 42, pp.93-99 (1999.01) | 1-20 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not
 considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing
 date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
 cited to establish the publication date of another citation or other
 special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
 means
 "P" document published prior to the international filing date but later
 than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
 priority date and not in conflict with the application but cited to
 understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive
 step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered to involve an inventive step when the document is
 combined with one or more other such documents, such
 combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 29 November, 2000 (29.11.00)

Date of mailing of the international search report
 12 December, 2000 (12.12.00)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

This Page Blank (uspto)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int Cl⁷ G01N33/497

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int Cl⁷ G01N33/497

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1995年
日本国公開実用新案公報 1971-2000年
日本国登録実用新案公報 1994-2000年
日本国実用新案登録公報 1996-2000年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
JICST

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| A | JP, 10-62414, A (スズキ株式会社) 6. 3月. 1998 (06. 03. 98) ファミリーなし | 1-20 |
| A | JP, 9-89863, A (スズキ株式会社) 4. 4月. 1997 (04. 04. 97) ファミリーなし | 1-20 |
| A | Akio Sakamoto et al "Study of Liver Function Tests Using Various Stable Isotope Labelled Compounds in Liver Cirrhosis" J. Labelled Cpd. Radiopharm., 42, pp93-99(1999.01) | 1-20 |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
29. 11. 00

国際調査報告の発送日
12.12.00

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
竹中靖典



2 J 9507

電話番号 03-3581-1101 内線 3252

This Page Blank (uspto)